



TITLE:

# Synthesis of Fused-Ring Compounds through Gold- Catalyzed Cascade Reactions( Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

Naoe, Saori

---

CITATION:

Naoe, Saori. Synthesis of Fused-Ring Compounds through Gold-Catalyzed Cascade Reactions. 京都大学, 2016, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19669>

RIGHT:

許諾条件により本文は2017-03-22に公開; 許諾条件により要旨は2016-06-22に公開

|      |   |    |       |
|------|---|----|-------|
| 京都大学 | 博士 (薬科学)  | 氏名 | 直江 紗織 |
| 論文題目 | Synthesis of Fused-Ring Compounds through Gold-Catalyzed Cascade Reactions (金触媒連続反応を用いた縮環型化合物の合成研究) |    |       |

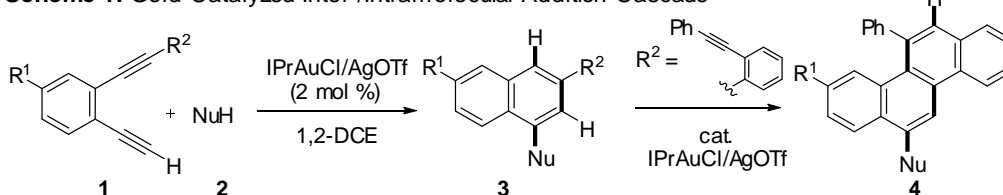
(論文内容の要旨)

触媒的多連続反応は、連続的な結合形成によって目的の分子を一挙に構築することを可能にするため、合成の短工程化や廃棄物の低減を行う上で極めて有用である。さらに、複雑な構造を有するドラッグライクな複素環骨格の一挙構築反応の開発は、生物活性化合物の構造最適化研究を加速する強力なツールとなり得るため、薬学的に重要な研究課題の一つである。このような背景の下、著者は金触媒によるアルキンへの連続的付加反応を利用した縮環型環骨格の一挙構築法の開発研究を行い、以下の成果を得た。

#### 第一章：位置選択的な分子間／分子内付加反応による縮環ベンゼンの一挙構築

所属研究室では最近、金触媒を用いた分子内連続的ヒドロアミノ化・ヒドロアリール化反応による縮環型カルバゾールの合成法を報告している。著者は本反応の更なる展開を目指し、外部求核剤による分子間付加反応を契機とするカスケード反応の開発に着手した。通常、複数のアルキンを有する基質に対する分子間求核付加反応は位置選択性の制御が問題となるが、著者は末端アルキンと内部アルキンを有するジインを基質として用いることで、この選択性を制御できると考えた。ジニルベンゼン誘導体 **1** に対し、金触媒と外部求核剤 **2** を作用させたところ、末端アルキンに対する求核付加反応と環化反応が期待通り位置選択的に進行し、目的のナフタレン誘導体 **3** を得ることに成功した (Scheme 1)。さらに、トリイン型基質に対する連続環化反応の検討を行ったところ、外部求核剤の付加に続く二連続環化反応が進行し、目的の二連続環化体 **4** を得ることに成功した。

**Scheme 1.** Gold-Catalyzed Inter-/Intramolecular Addition Cascade



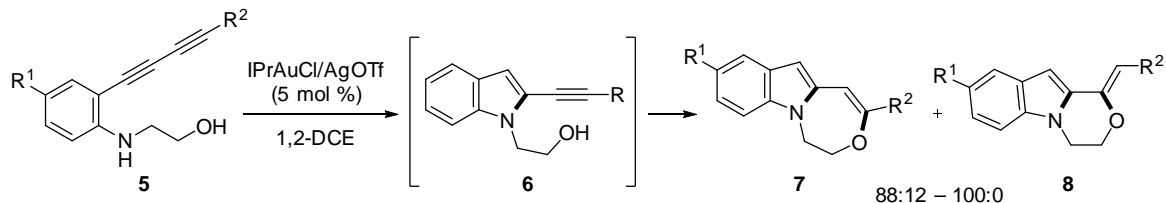
#### 第二章：共役アルキンを用いた多連続環化反応の開発

##### 第二章第一節：共役ジインの連続環化反応による縮環インドールの一挙構築

金触媒を用いた連続環化反応の多くは基質にアルキンを用いているが、共役ジインを基質として用いた連続環化反応はこれまでほとんど検討されてこなかった。著者は、共役ジインを用いた連続環化反応は複雑な複素環骨格の構築に利用できると考え、連続求核付加反応の検討に着手した。分子内にアミノエタノール部位を有する共役ジイン **5** を用いて、インドール形成に続いて環状エーテルを構築する連続環化反応の検討を行ったところ、目的の 1,2-縮環インドール誘導体 **7** 及び **8** が良好な

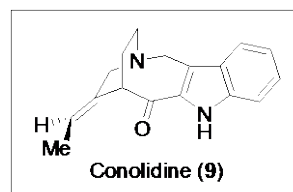
収率で得られることを見出した (Scheme 2)。興味深いことに、二段階目の環化反応は、当初予想していた 6-*exo-dig* 型ではなく 7-*endo-dig* 型が優先的に進行することが明らかとなった。DFT 計算と実験による反応機構解析により、より安定な中間体を經由する 7-*endo-dig* 型環化反応が優先的に進行することが示唆された。

**Scheme 2.** Direct Construction of Fused Indoles Using Conjugated Diynes

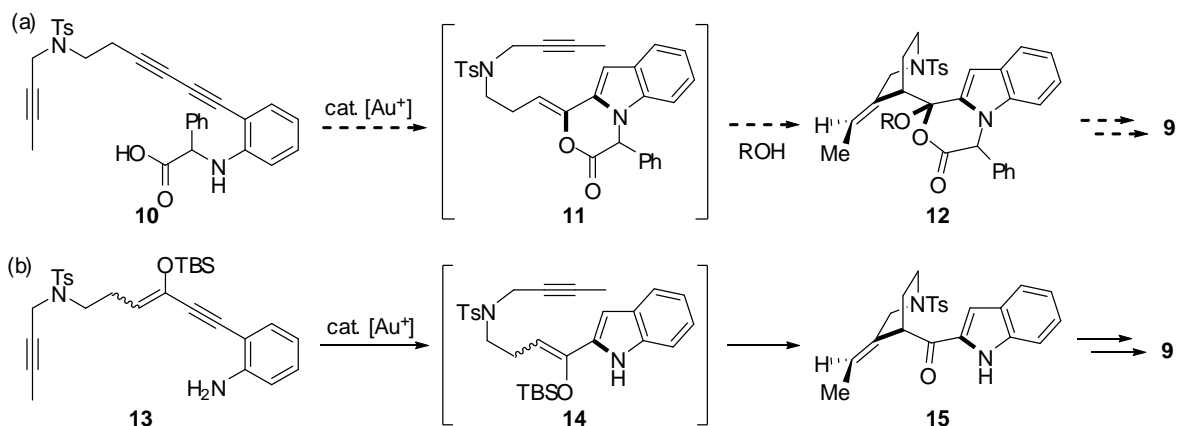


## 第二章第二節：共役エンインの連続環化反応を用いた conolidine の全合成

Conolidine (9) は東南アジア産薬用植物 *Tabernaemontana divaricata* より単離されたインドールアルカロイドであり、オピオイド系鎮痛薬特有の依存性や吐き気等の副作用がないことから、新たな創薬シードとして期待されている。しかしながら、conolidine の天然からの供給量は不十分であり、唯一報告されている不斉全合成例では、合成経路中盤において中間体を光学分割することに加え、環構造を段階的に構築することから、異なる置換基を有する様々な誘導体合成には不向きである。したがって、構造最適化研究にも適用可能な conolidine の効率的な合成法の開発が強く望まれている。著者は第二章第一節で開発した共役ジインの連続環化反応を基盤とする conolidine の合成法を計画した (Scheme 3a)。検討の結果、第一の環化反応の位置選択性の制御が困難であり、目的の三連続環化体 12 を選択的に得ることはできなかった。そこで、共役エンイン型のシリルエノールエーテル 13 を用いた合成戦略に変更した (Scheme 3b)。トシルアミドから 10 工程で合成した 13 に対し金触媒を作用させたところ、目的の連続反応が進行し、インドール誘導体 15 が得られた。引き続き、既知の Mannich 反応等を用いることにより、conolidine (9) の全合成を達成した。



**Scheme 3.** Strategy for Total Synthesis of Conolidine by Cascade Cyclization of Conjugated Alkyne



(論文審査の結果の要旨)

本博士論文は、ジインやトリインを基質とする金触媒を用いた連続反応の開発について述べている。金触媒はアルキンに対する特異な反応性を示すため、近年盛んに研究が行われている。このような背景下、著者はアルキンへの付加反応により生じる生成物が次の反応の求核剤として機能しうることに着目し、本研究に着手した。

第一章では、芳香環のオルト位に末端アルキンと内部アルキンを置換した基質の位置選択的付加－環化反応による置換ナフタレン類の合成に成功した。第一段階において、アルコールが付加するとエノールエーテル中間体が生成し、アミンが付加するとエナミン中間体が生じるが、後者の方がより高い反応性を示した。トリイン型構造を有する基質を用いた連続環化反応にも成功し、本反応がクリセン合成にも有用であることを示した。

第二章では、オルト位に共役ジインを有するアニリンの分子内連続環化反応を設計し、検討の結果、位置選択的に縮環インドールを合成することに成功した。共同研究者によるDFT計算の結果から、第二の環化反応が中間体の安定性により制御されている可能性が示された。著者はベンゼン誘導体を用いた反応を利用して、この安定性の違いが縮環インドールの環ひずみに由来することを実験的に示した。続いて、本法をアルカロイドの全合成に応用することを計画した。当初計画したトリインの環化反応は期待通りに進行しなかったものの、エノールエーテル構造を有するエンジイン型基質を用いることで位置選択性の問題を巧みに回避し、コノリジンの全合成に成功した。金触媒環化反応がエナンチオ選択的に進行することも示しているため、本反応により不斉全合成が達成されることも十分に期待できる。

これらの研究成果は、金触媒を用いた連続反応が薬学的に重要な基本骨格を構築する上で有用であることを示している。各章とも直江氏が実施した実験結果をもとによくまとまっており、結果に対する十分な考察も行われている。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成28年2月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 28 年 6 月 22 日以降